FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

# THESE

N° 113

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

**Jean, Octave, Fernand PIGUET**

Né le 10 Juillet 1921, à Orléans (Loiret).

*Présentée et soutenue publiquement le* 12 *février* 1948.

# Un nouveau régulateur cardiaque : L'IODO-MÉTHYLATE DE SPARTÉÏNE

Travail du Laboratoire de Physiologie appliquée à l'Hygiène de l'École des Hautes-Études

Président : M. RICHET, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

Nom du Candidat : **PIGUET.**

Prénoms : **Jean, Octave, Fernand.**

---

Date de soutenance : 12 Février 1948.

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque.)

**PIGUET (Jean, Octave, Fernand).** — Un nouveau régulateur cardiaque : l'iodo-méthylate de spartéine. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 59 *p.*, 1 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

**PIGUET (Jean, Octave, Fernand).** — Un nouveau régulateur cardiaque : l'iodo-méthylate de spartéine. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 59 *p.*, 1 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

**PIGUET (Jean, Octave, Fernand).** — Un nouveau régulateur cardiaque : l'iodo-méthylate de spartéine. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 59 *p.*, 1 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

**PIGUET (Jean, Octave, Fernand).** — Un nouveau régulateur cardiaque : l'iodo-méthylate de spartéine. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 59 *p.*, 1 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550019_0037

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 **THESE** N°

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

**Jean, Octave, Fernand PIGUET**

Né le 10 Juillet 1921, à Orléans (Loiret).

*Présentée et soutenue publiquement le* 12 *février* 1948.

# Un nouveau régulateur cardiaque : L'IODO-MÉTHYLATE DE SPARTÉÏNE

Travail du Laboratoire de Physiologie appliquée à l'Hygiène de l'École des Hautes-Études

Président : M. RICHET, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

## DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Heitz-Boyer, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN . . . . . Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE

## I. — PROFESSEURS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | OLIVIER. |
| Anatomie pathologique | LEROUX. |
| Assistance Médico-sociale | N... |
| Bactériologie | GASTINEL. |
| Biologie médicale | VERNE. |
| Chimie médicale | POLONOVSKI. |
| Clinique de cardiologie | DONZELOT. |
| Cliniques chirurgicales | BROCQ.<br>CADENAT.<br>MONDOR.<br>QUENU. |
| Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie | |
| Clinique chirurgicale orthopédique | MATHIEU. |
| Clinique gynécologique | MOCQUOT. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | GOUGEROT. |
| Clinique des maladies des enfants | DEBRE (R.). |
| Clinique des maladies infectieuses | MOLLARET. |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale | DELAY. |
| Clinique des maladies du système nerveux | ALAJOUANINE. |
| Cliniques médicales | BENARD (H.).<br>LAROCHE (G.).<br>HARVIER.<br>LIAN. |
| Clinique médicale propédeutique | P. VALLERY-RADOT. |
| Clinique de Neuro-chirurgie | PETIT-DUTAILLIS. |
| Cliniques obstétricales | LANTUEJOUL.<br>LEVY-SOLAL.<br>PORTES. |
| Clinique ophtalmologique | VELTER. |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | LEMAITRE. |
| Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*) | RICHET. |
| Clinique Stomatologique | DECHAUME. |
| Clinique thérapeutique chirurgicale | SENEQUE. |
| Clinique thérapeutique médicale | CHABROL. |
| Clinique de la Tuberculose | BERNARD (Et.). |
| Clinique urologique | FEY. |
| Embryologie | GIROUD. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | BARIETY. |
| Histologie | CHAMPY. |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie | JUSTIN-BESANÇON. |
| Hygiène et clinique de la première enfance | CATHALA. |
| Hygiène et médecine préventive | JOANNON. |
| Médecine du Travail | |
| Médecine légale | PIEDELIEVRE. |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale | BRUMPT (H.). |
| Pathologie chirurgicale | N..... |

| | MM. |
|---|---|
| Pathologie exotique | LAVIER. |
| Pathologie expérimentale et comparée | LEMAIRE. |
| Pathologie médicale | MOREAU. |
| Pathologie et thérapeutique générales | DE GENNES. |
| Pharmacologie et matière médicale | HAZARD. |
| Physiologie | BINET (Léon). |
| Puériculture | LELONG. |
| Radiologie médicale | DESGREZ (H.). |
| Physique médicale | STROHL. |
| Technique chirurgicale | MOULONGUET. |
| Thérapeutique | TURPIN. |

## PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. CORDIER (*Anatomie*), BULLIARD (*Histologie*), DESOILLE (*Méd. légale*), DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*).

## II. — AGREGES EN EXERCICE

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | N... DELMAS. N.. ff DEBEYRE. |
| Anatomie pathologique | DELARUE Mlle GAUTHIER-VILLARS. |
| Bactériologie | BONNET. FASQUELLE. |
| Biochimie méd. | ETTORI. SCHAPIRA. |
| Dermato-syphiligraphie | DEGOS. |
| Histologie | COUJARD. DESCLAUX. |
| Hydrologie | DEBRAY. |
| Hygiène | BOYER. DEPARIS. |
| Médecine légale | DEROBERT. |
| Neuro-chirurgie | PUECH. |
| Neurologie | DE SEZE. |
| Obstétrique | DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT. |
| Ophtalmologie | OFFRET. |
| Oto-rhino-laryngologie | AUBIN. |
| Parasitologie | BRUMPT (L.-C.). |
| Pathologie chirurgicale | FEVRE. HUGUIER. LEGER. |

| | MM. |
|---|---|
| Pathologie chirurgicale | MERLE D'AUBIGNE. PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD. |
| Pathologie expérimentale | MERKLEN. |
| Pathologie médicale | BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE. |
| Pédiatrie | LAPLANE. MARIE (Julien). |
| Pharmacologie | CHEYMOL. |
| Physiologie | BARGETON. PARROT. |
| Physique médicale | DJOURNO. |
| Psychiatrie | BARUK. |
| Thérapeutique Agr. ch. d'ens. | BROUET. |
| Urologie | COUVELAIRE R. |

## III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

### POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), GATELLIER (*Clinique chirurgicale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

## IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

### à titre permanent.

| | MM. |
|---|---|
| Clinique chirurgicale | AMELINE.<br>DE GAUDART D'ALLAINES.<br>FUNCK-BRENTANO.<br>MENEGAUX. |
| Clinique médicale | BOULIN.<br>CHEVALLIER.<br>COSTE. |

| | MM. |
|---|---|
| Clinique méd. | HAGUENAU.<br>MOUQUIN. |
| Clinique obstétricale | ECALLE.<br>LACOMME. |
| Clinique ophtalmologique | RENARD. |

## V. — CHARGES DE COURS

| | M. |
|---|---|
| Radiologie | LEDOUX-LEBARD. |

---

| | MM. |
|---|---|
| Secrétaire de la Faculté | J. MOREL. |
| Secrétaire-adjoint | Mlle CHAINTREUIL. |

---

| | |
|---|---|
| Bibliothécaires en Chef | Dr A HAHN. |
| Bibliothécaires | Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT. |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MA MERE

A MON PERE

*Il n'est pas de mots dans le langage humain qui puissent leur exprimer mon immense tendresse et mon infinie reconnaissance.*

A MA FEMME

*En témoignage de ma profonde affection.*

*MEIS ET AMICIS*

## A MON PRESIDENT DE THESE

### MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES RICHET

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre

*Qui à bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.*

*En hommage de respectueuse reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur LASSABLIERE

Directeur de l'Ecole des Hautes Etudes

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Instruction Publique

*Qui m'a inspiré ce travail.*

*En témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma respectueuse gratitude pour la bienveillante sollicitude qu'il m'a manifestée en toutes circonstances.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur BROCQ,

Monsieur le Professeur Cl. VINCENT.

Monsieur le Professeur J. MARIE.

Monsieur le Professeur GOUGEROT.

Monsieur le Professeur GUILLAIN.

Monsieur le Professeur LANTUEJOUL.

Monsieur le Professeur LEMIERRE.

Monsieur le Professeur FEY.

Monsieur le Professeur LEMAITRE.

Monsieur le Professeur VELTER.

Monsieur le Professeur J. DELAY.

A MES MAITRES
ELECTRO-RADIOLOGISTES DES HOPITAUX

Monsieur le Professeur H. DESGREZ

Monsieur le Docteur TRUCHOT

A Monsieur le Docteur NOIX

Médecin-Assistant d'Electro-Radiologie des Hôpitaux

*Profonds remerciements.*

# I — GENERALITES

La spartéine est un alcaloïde liquide volatil extrait, en 1851, par STENHOUSE, du genêt à balais (*Sarothamnus scoparius*) ; on le rencontre aussi dans une autre légumineuse, le lupin (*Lupinus albus L.*), la lupidine extraite des semences de cette dernière plante ne serait, en effet, d'après WILLSTATTER et MARX, que la spartéine. D'après SAUNA (1927), le genêt d'Espagne (*Spartium punceum L.*) contient aussi un peu de spartéine (à côté d'une proportion plus élevée de cytisine).

Les tiges et les feuilles du genêt sont épuisées par l'eau acidulée, l'extrait acide ainsi obtenu est, après concentration, additionné de soude et distillé; la spartéine, déplacée par la soude et entraînée avec la vapeur d'eau, se rassemble à la partie inférieure du distillat; on la recueille et on la déshydrate en la distillant dans le vide sur de la soude sèche.

Il a été démontré que le rendement en spartéine est extrêmement variable selon la saison.

La spartéine se présente sous forme d'un liquide huileux incolore, d'odeur rappelant celle de la pipéridine; avec le temps cette odeur s'accentue et le liquide brunit. Sa densité est de 1,0340 à 0°. Elle est lévogyre pour une solution dans l'alcool absolu (MOUREU et VALEUR). Elle bout à 325° sous la pression ordinaire et à 177° sous une pression de 12 mm. Elle est lentement entraînable par la vapeur d'eau; très peu soluble dans l'eau, elle se dissout facilement dans l'alcool, l'éther, le benzène.

Base forte, c'est une diamine bitertiaire; toutefois, elle ne se comporte comme biacide que vis-à-vis de l'hélianthine; vis-à-vis du tournesol et de la phtaléine elle se montre monoacide (ASTRUC, MOUREU et VALEUR).

La spartéine précipite par les acétates de plomb et le chlorure de cuivre. Son chloroplatinate est peu soluble. Par oxydation, elle peut donner un acide pyridine carbonique, et par distillation avec la chaux, une méhylpyridine.

MOUREU et VALEUR (*B. S. P.*, 1906, p. 224) considéraient la spartéine comme constituée par deux noyaux bi-pipéridiques $C^7H^{12}N$, réunis par un groupement $CH^2$ (en position méta par rapport à N).

D'après les travaux de SPAETH, cet alcaloïde possède une structure tétracyclique comportant deux noyaux de pyridicoline hydrogénés. Cependant sa constitution exacte et sa formule développée ne sont pas encore connues avec précision; mais la formule la plus probable est celle de CLEMO et RAPER.

La spartéine est surtout employée à l'état de sels, en médecine. Parmi ceux-ci, citons :

— le sulfate;
— le camphosulfate;
— le salicylate neutre;
— l'isovalérianate neutre (F. MERCIER et L.-J. MERCIER, 1931);
— le phényl-éthyl-barbiturate neutre;
— et maintenant l'iodométhylate de spartéine.

Plus accessoirement, citons : les bromhydrate, chlorhydrate et iodhydrate de spartéine.

Nous trouvons mentionnée pour la première fois dans la littérature pharmacologique l'existence d'un iodométhylate de spartéine par BAMBERGER. Il décrit un iodométhylate $C^{15}H^{26}N^2\ CH^3I$ obtenu en laissant quelques jours au contact la spartéine et l'iodure de

méthyle $I\,CH^3$ en solution dans $CH^3OH$ ou en chauffant le mélange des deux corps à 100° en l'absence de solvant. Le produit, après purification par cristallisation dans l'eau, se présente en tablettes incolores et brillantes.

Plus tard en 1904, STOLTZ et PAWLICKI en réalisent aussi la préparation, comme en fait foi leur communication. Ils font agir à 100° l'$I\,CH^3$ sur la spartéine; ils obtiennent une combinaison de l'iodométhylate avec l'acide iodhydrique $C^{15}H^{26}N^2 - CH^3\,I - I\,H$, laquelle décomposée par la potasse, fournit un corps identique à l'iodométhylate de BAMBERGER.

Mais ce sont les travaux de Ch. MOUREU et A. VALEUR qui exposent, pour la première fois de façon détaillée, en 1905, les conditions techniques très précises de l'obtention de ce nouveau composé, en même temps qu'ils en précisent les propriétés physico-chimiques. Mais ils font varier quelque peu les conditions expérimentales. Dans tous les cas, ils reconnaissent la formation en quantité appréciable, à côté de l'iodométhylate déjà connu, d'un isomère qui s'en distingue nettement par sa solubilité beaucoup plus grande et son pouvoir rotatoire élevé. Dans la suite, nous appellerons iodométhylate $\alpha$ l'isomère ancien préparé pour la première fois par BAMBERGER et iodométhylate $\alpha'$ le nouvel isomère. Nous citons maintenant le rapport de MOUREU et VALEUR.

## II — PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

### Préparation de l'iodométhylate

« On met en contact des poids égaux de spartéine récemment distillée, d'iodure de méthyle et d'alcool méthylique. Le mélange ne s'échauffe pas sensiblement et reste limpide après vingt-quatre heures. On chauffe à reflux une demi-hheure. On élimine ensuite l'alcool méthylique et l'excès d'I $CH^3$ par distillation au bain-marie bouillant. On pulvérise le résidu, et on le sèche à l'air.

Il est entièrement solide et parfaitement blanc, et son poids indique que la spartéine a fixé exactement une molécule d'I $CH^3$.

Le produit brut ainsi obtenu est très soluble dans l'eau et l'alcool éthylique ou méthylique. Sa teneur en iode correspond exactement à la formule $C^{15}H^{26}N^2$, $CH^3$ I. Son pouvoir rotatoire en solution aqueuse à environ 8 % est toujours voisin de — 27°.

Si nous nous souvenons que le pouvoir rotatoire de l'iodométhylate doit être, d'après nos déterminations, voisin de 22°75, nous sommes amenés à penser que le produit de pouvoir rotatoire — 27° qui possède la composition de l'iodométhylate de spartéine, est un mélange d'isomères. Si l'on dissout à l'ébullition le produit brut dans la moitié de son poids d'alcool à 95°, il se sépare après refroidissement en deux fractions : l'une se dépose, l'autre reste en solution.

La fraction qui se dépose est l'iodométhylate $\alpha$ presque pur, comme en témoigne son pouvoir rotatoire (subs. 1,3623 v = 25 n 1 = 2 = — 2°32 = $(\alpha\ D)^{15}$ = — 23°24). Une simple cristallisation dans l'eau fournit l'iodométhylate $\alpha$ à l'état de complète pureté.

L'iodométhylate $\alpha$ est assez peu soluble dans l'eau à froid. Des cristaux se déposent en hiver d'une solution aqueuse à 10 %. D'après STOLTZ et PAWLICKI, ce corps fond à 234°.

Comme dans nos expériences précédentes, nous avons reconnu qu'il ne présente aucun point de fusion net. Chauffé progressivement en tube capillaire au bain de $SO^4H^2$, il se colore faiblement en jaune à 229° pour fondre vers 240° en se décomposant. A partir de 250°, on perçoit l'odeur d'iodure de méthyle.

Le produit en solution dans l'alcool possède un pouvoir rotatoire beaucoup plus élevé (subst. 1,4930 v = 25 n 1 = 2 $\alpha$ = 3°38 $(\alpha)_D^{15}$ = — 30°41).

Par cristallisations successives dans l'alcool absolu, l'acétone, l'alcool éthéré et l'éther acétique, nous avons obtenu des mélanges des isomères $\alpha$ et $\alpha'$ de pouvoir graduellement croissant. Le chiffre maximum observé est — 36°88. Nous nous sommes assurés que les mélanges successifs avaient toujours la même composition correspondant à la formule $C^{15}H^{26}N^2 - CH^3\ I$. Les produits de pouvoir rotatoire — 34°4 et — 35°3 avaient des teneurs en I très concordantes (I % = 33,97-33,70 calculé 33,77).

Le produit — 36,88 se présente sous forme d'une poudre blanche, confusément cristalline. Signalons que par une autre méthode, on a pu atteindre un pouvoir rotatoire de près de 10° plus élevé. Le produit — 36°88 est donc encore un mélange des iodométhylates $\alpha$ et $\alpha'$. L'isomère $\alpha'$ s'éloigne notablement de l'isomère $\alpha$ par son fort pouvoir rotatoire et son extrême solubilité

dans l'eau. Si l'on adopte pour son pouvoir rotatoire le chiffre — 46°3 trouvé plus loin, le calcul montre que dans l'action ci-dessus décrite de l'iodure de méthyle sur la spartéine en solution méthylique, il se forme quatre parties d'iodométhylate $\alpha$ pour une partie d'iodométhylate $\alpha'$.

L'isomère relativement peu soluble à froid dans l'eau pure se dissout très abondamment dans la solution de l'isomère $\alpha'$. C'est pourquoi le mélange brut des deux corps, tel qu'il résulte de la préparation, se montre si soluble dans l'eau ».

Ainsi, en résumé, du point de vue de sa constitution chimique, l'iodométhylate de spartéine est une base ammonium quaternaire où l'un des N de la spartéine est passé sous forme pentavalente.

En thérapeutique clinique, le produit se présente sous forme d'un sel blanc-jaunâtre, à saveur amère, contenant 62,23 % de spartéine base (on l'emploie d'ailleurs en solution dans le soluté de chlorure de sodium officinal).

## III — PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES

L'action physiologique ou pharmacodynamique de la spartéine s'exerce sur de nombreux systèmes de l'économie, et nous rappelons brièvement quels sont ses effets, avant d'indiquer quelles sont les nouvelles propriétés caractéristiques de l'iodométhylate.

### Action de la spartéine sur le système nerveux central

A dose forte, la spartéine exerce une action inhibitrice centrale,

— au niveau du bulbe et vis-à-vis du centre respiratoire, bien qu'une dose faible entraîne l'excitation de ce centre (par l'intermédiaire du sinus carotidien, Zung), à dose forte elle le déprime.

Elle paralyse le centre glyco-sécréteur.

Son action inhibitrice sur le centre thermorégulateur, renforcée par son action curarisante, provoque l'hypothermie;

— au niveau de la moelle, elle coupe les voies sensitives à la manière de la cocaïne (rachianesthésie spartéinique de F. Mercier) : elle rend inefficace l'excitation du sciatique; empêche les convulsions caféiniques, mais non les convulsions hypoglycémiques.

## Action de la Spartéine sur le système nerveux autonome

Elle coupe la conduction nerveuse au niveau des ganglions, mais la paralysie de ceux-ci n'est pas précédée de leur excitation comme dans le cas de la nicotine.

### Sur le parasympathique

La spartéine paralyse les ganglions du vague

— elle rend inefficace l'excitation électrique du vague cardiaque au cou, mais ici son action s'étend jusqu'aux terminaisons du nerf qui deviennent moins sensibles à l'action de l'acétylcholine;

— elle supprime chez le chien l'arythmie respiratoire, c'est-à-dire le ralentissement vagal expiratoire;

— elle paralyse le vague intestinal;

— elle détermine temporairement la sécrétion de la sous-maxillaire excitée par la pilocarpine;

— elle donne, sur l'œil énucléé, de la mydriase.

### Sur le sympathique

La spartéine coupe également la conduction nerveuse au niveau des ganglions sympathiques et rend inefficaces les excitations portées avant les ganglions. Mais les terminaisons sympathiques restent sensibles, ou sont rendues plus sensibles à l'excitation;

— elle rend inefficace l'excitation électrique des accélérateurs cardiaques, mais rend plus puissante qu'au normal l'action chronotrope positive de l'adrénaline;

— chez l'animal spartéinisé, l'excitation électrique du splanchnique, nerf vasoconstricteur et adrénalinosécréteur devient inefficace, mais l'action hypertensive et vasoconstrictive rénale de l'adrénaline devient plus intense et plus prolongée, même lorsqu'on injecte la spartéine par la voie intrarachidienne.

Ses effets paralysants sur le splanchnique et ses effets inhibiteurs sur le centre glycosécréteur font qu'elle se montre faiblement hypoglycémiante, qu'elle supprime l'hyperglycémie asphyxique, et rend plus précoces les convulsions hypoglycémiques amenées par l'insuline. Mais elle respecte l'hyperglycémie provoquée par injection d'adrénaline et de chlorure de potassium.

— antagoniste de l'yohimbine, elle rétablit partiellement l'action hypertensive de l'adrénaline préalablement inversée, et son action vaso-constrictive rénale préalablement supprimée par l'yohimbine.

L'action inhibitrice que la spartéine exerce sur les ganglions parasympathiques et sympathiques entraîne la suppression des effets de la nicotine sur la pression artérielle et sur l'intestin (HEATHCOTE, R. HAMET) et sur la glycémie.

### ACTION DE LA SPARTÉINE SUR LES MUSCLES STRIÉS ET LISSES

La spartéine est un curarisant vrai : elle élève la chronaxie du muscle sans modifier celle de son nerf. Elle augmente toutes les chronaxies musculaires d'autant plus rapidement que le muscle est plus lent, c'est-à-dire que sa chronaxie est plus élevée : les muscles striés sont touchés après les muscles lisses.

### Action de la spartéine sur le tube digestif : utérus

La spartéine exerce sur l'intestin une action qui varie suivant les animaux, les conditions opératoires (intestin « in situ » ou isolé), les concentrations, et qui serait surtout équilibrante (F. Mercier). Elle exercerait sur l'utérus un effet excitant.

### Action de la spartéine sur la diurèse

Elle exerce une action diurétique tardive qui porte sur l'eau et surtout le chlore urinaire. La diurèse aqueuse est augmentée mais de manière variable; au contraire, la teneur de l'urine en chlorures par litre et plus encore par vingt-quatre heures, est fortement augmentée. L'effet diurétique déchlorurant de la spartéine est renouvelable (F. Mercier).

### Action de la spartéine sur le cœur

L'action cardiaque de la spartéine a été très vivement discutée, les faits expérimentaux aussi bien que les constatations cliniques enregistrées par divers auteurs étant restés longtemps en opposition les uns avec les autres.

Depuis les travaux de F. et J.-L. Mercier, on sait qu'elle est un tonicardiaque à action très spéciale, isolant le cœur de toute cause de perturbation extrinsèque, grâce à son action cardiaque et extra-cardiaque. Nous verrons d'ailleurs plus loin quelle est l'amélioration particulière apportée à cette action par le nouveau sel de spartéine.

Aux doses thérapeutiques, elle renforce, ralentit et régularise le cœur. Elle exerce en effet une action inotrope positive des actions chronotrope, chromotrope et bathmotrope négatives. Elle augmente faiblement l'amplitude des contractions cardiaques. Pour SOULA et DELAS, elle exercerait même sur le cœur une véritable action tonique antidilatatrice. Elle ralentit le rythme et diminue la conductibilité en entravant la conduction auriculo-ventriculaire : elle augmente en effet la chronaxie du faisceau de His avant celle du myocarde (L.-J. MERCIER et CHERBULIEZ) comme le fait la digitaline. Elle supprime l'arythmie respiratoire et rend le cœur moins sensible aux excitations électriques directes. Anti-fibrillant, elle supprime la fibrillation auriculaire d'origine toxique.

Diminuant l'excitabilité anormale du cœur, elle pourra être utilisée comme agent de régularisation du cœur pathologique (le traitement des extrasystoles en sera une indication particulière, nous verrons ce point particulier plus loin).

Le cœur est en outre mis à l'abri des causes extrinsèques qui pourraient troubler son rythme par le fait que la spartéine coupe la conduction du vague et des accélérateurs cardiaques.

Aux doses toxiques, la spartéine exerce une action dépressive sur le cœur dont elle peut entraîner la fibrillation. Pour ces doses, on observe la syncope adrénalino-spartéinique (F. MERCIER).

### ACTION DE LA SPARTÉINE SUR LES VAISSEAUX

Elle exerce peu d'effets vasculaires aux doses thérapeutiques. Expérimentalement, elle déprime les réflexes vaso-moteurs du sinus carotidien (F. MERCIER). Aux doses fortes et toxiques, elle provoque la

vaso-dilatation périphérique qui concourt, avec l'action cardiaque, à la chute de la pression.

Nous allons maintenant étudier plus spécialement les propriétés particulières à l'iodométhylate, et voir quelles sont ses incidences pharmacodynamiques.

## IV — PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES DE L'IODOMETHYLATE DE SPARTEINE

Cette étude nous a amené à considérer plusieurs actions que l'on peut ranger sous deux rubriques :

— une action cardiaque principale;

— des actions non cardiaques, moins essentielles.

### Action cardiaque de l'iodométhylate de spartéine

Nous avons vu dans le rappel succinct des propriétés de la spartéine que celle-ci exerçait vis-à-vis des muscles striés et lisses une action curarisante. Or, qu'est-ce qu'une action curarisante ? Le curare est un poison extrait de divers strychnos qui, après injection, provoque une paralysie spéciale uniquement motrice et atteint électivement les muscles volontaires. Cette paralysie résulte de modifications bien spéciales touchant l'isochronisme neuro-musculaire.

L'étude de ces modifications présente pour le pharmacologiste et le médecin un intérêt théorique et pratique considérable. La chronaxie, telle que l'a définie L. Lapicque, est le temps minimum pendant lequel il faut faire passer, dans un muscle par exemple, le courant électrique sous une intensité double de la rhéobase pour obtenir la contraction de ce muscle. La rhéobase est elle-même l'intensité liminaire pour une durée

de passage du courant suffisamment longue. La chronaxie est en rapport avec les propriétés des tissus; elle varie en sens inverse de la vitesse de contraction des muscles; un muscle lisse a une chronaxie élevée par rapport à celle d'un muscle strié.

A l'état normal, il y a accord entre la chronaxie d'un muscle et celle de son nerf. La condition nécessaire à la transmission de l'excitation est l'isochronisme entre nerf et muscle correspondant (L. LAPICQUE). Or, cet isochronisme peut être rompu par des modifications apportées par différents corps, en particulier ceux agissant sur la chronaxie du muscle, ce sont des curarisants vrais. Le type de ces composés est le curare dont l'injection, nous l'avons vu, amène chez l'animal une paralysie motrice. A la vérité, le muscle et son nerf sont toujours excitables directement, mais le passage de l'influx du nerf au muscle est rendu impossible. L. LAPICQUE a montré que le curare n'agit pas sur une très hypothétique plaque motrice, mais qu'il élève la chronaxie du muscle strié sans toucher à celle de son nerf, quand le rapport de ces deux chronaxies est passé de 1 1 à 1 2, l'hétérochronisme entre nerf et muscle est suffisant pour que l'influx nerveux ne passe plus et qu'apparaisse la paralysie motrice.

Il en est ainsi de la spartéine, comme d'ailleurs des glucosides digitaliques, qui élèvent la chronaxie musculaire d'autant plus qu'elle est plus élevée; ils touchent celle du faisceau conducteur de His avant celle du myocarde, ceci explique qu'ils diminuent la conductibilité et l'excitabilité cardiaque.

Nous devons signaler, en outre que, depuis J. WEILL, la spartéine tant sur le muscle lisse que sur le muscle strié, était considérée comme un curarisant vrai, c'est-à-dire ne touchant pas le nerf et augmentant la chronaxie musculaire. Or, A.-G. SÉVIN, dans sa thèse de médecine (Paris, 1944), signale avoir obtenu

en général avant cette action curarisante une période de diminution de la chronaxie musculaire en opérant sur le gastroctémien de grenouille.

En plus de cette action prédominante sur le muscle strié, le curare exerce une action paralysante surtout dans le domaine parasympathique : il rend inefficace l'excitation du tronc du vague. Puisque d'une part, la spartéine agit dans le même sens, et que d'autre part, comme nous le verrons plus loin, l'action curarisante de la spartéine est renforcée par la transformation en bases ammonium quaternaires, c'est-à-dire par l'iodométhylation, on peut concevoir tout l'intérêt qu'il y a à utiliser l'iodométhylate qui réunit ces divers avantages. Rappelons très brièvement que J. LAHAM, dans un article récent, a résumé quelles étaient les propriétés pharmacologiques et les applications chirurgicales du curare, et a signalé en outre l'existence d'un nouveau principe actif : la d-tubocurarine.

En 1941 et en 1942, WINTERSTEINER et DUTCHER réussirent à isoler la d-tubocurarine à l'état cristallisé d'extraits du *chondodendron tomentosum,* et à en établir la structure chimique. Cette découverte permit l'introduction de cet alcaloïde en thérapeutique.

En 1865, Claude BERNARD démontra que le curare provoque la paralysie musculaire en déterminant une déconvexion au niveau de la fonction entre les nerfs moteurs et les muscles striés. Les travaux récents effectués avec la tubocurarine ont montré que cet alcaloïde paralyse également d'une manière élective la fonction neuro-musculaire d'où atonie et relâchement musculaire complet; action effective aussi sur la musculature lisse de l'intestin.

C'est pourquoi les chirurgiens emploient volontiers maintenant la tubocurarine comme adjuvant de l'anesthésie générale ou locale, obtenant alors une paralysie

de la motricité des muscles squelettiques et abdominaux, ainsi qu'un relâchement musculaire complet des muscles striés et des muscles intestinaux.

C'est le cas en particulier de la chirurgie abdominale; le relâchement et l'atonie des muscles abdominaux ainsi que la suppression du péristaltisme et de la tonicité intestinale facilitent très notablement les interventions opératoires.

La tubocurarine est utilisée aussi en chirurgie traumatique pour faciliter la réduction des fractures et des dislocations. Le relâchement musculaire facilite beaucoup, en effet, les manipulations.

Nous nous excusons d'une telle dégression sur les aspects de l'action curarisante et ses applications thérapeutiques éventuelles, mais nous considérons que c'est une étape importante dans l'énoncé du pouvoir physiologique de l'iodométhylate de spartéine.

Ainsi, étant donné que l'action curarisante présentée par la spartéine ne fait pas de doute, il a été logique de se demander si la transformation de la spartéine en base ammonium quaternaire ne renforçait pas son actiton curarisante. La réponse nous est donnée par une communication de M. J. DELOURME-HOUDÉ à l'Académie des Sciences.

On sait d'une part que la spartéine est tenue pour une substance curarisante, d'autre part que, comme le curare, elle est douée du pouvoir d'augmenter les effets de l'adrénaline (MERCIER, HAZARD). Les bases ammonium quaternaires possédant des propriétés curarisantes, il était tout naturel de se demander si en rendant pentavalent l'azote trivalent de la spartéine, on pouvait augmenter les effets curarisants de cette dernière, et en particulier son pouvoir de renforcer les effets de l'adrénaline.

Ayant préparé l'iodométhylate de spartéine brut de Ch. MOUREU et VALEUR, dont le pouvoir rotatoire est

d'environ — 27°, ainsi que l'iodométhylate de spartéine de ces auteurs qui possède un pouvoir rotatoire de — 23°, nous avons pu constater qu'avec 1 mg. par kilo de l'un ou l'autre de ces deux corps, on obtient un fort renforcement de l'action hypertensive et vasoconstrictive rénale de l'adrénaline, alors que d'après R. HAZARD, il faut de 10 à 50 mg. de sulfate de spartéine pour obtenir le même résultat, et cela alors que la teneur en base des iodométhylates ne diffère que peu de celles des sulfates, cette teneur était de 234/376 pour les deux premières ($C^{15}H^{26}N^2$ - $CH^3$ I) de 234/422 pour la dernière ($C^{15}H^{26}N^2$, $SO^4H^2$ + $^5H^2O$).

La transformation de la spartéine en base ammonium quaternaire augmente donc beaucoup le pouvoir que possède cet alcaloïde de renforcer les effets de l'adrénaline. En outre, A.-G. SÉVIN, dans sa thèse de médecine (Paris, 1944), s'est attaché à mettre en évidence le renforcément de l'action curarisante de la spartéine par le procédé de iodométhylation, qui non seulement renforce dans une très grande mesure son action curarisante, mais de plus, modifie son action sur l'excitabilité neuromusculaire, supprimant la première phase de cette action. SEGUIN conduit ses expériences de la manière suivante : il étudie les variations de la chronaxie du muscle strié de grenouille, gastrocnémien ou couturier, plongé dans la solution du corps actif, dans le Ringer. Les mesures sont effectuées à l'aide de décharges de condensateurs suivant la méthode de L. LAPICQUE, les électrodes étant des fils d'argent, fixés dans le muscle dans le cas du gastrocnémien, et simplement posés sur la zone purement musculaire dans le cas du couturier.

« La spartéine, dit-il, alcaloïde principal du genêt à balai, a été jusqu'à présent considéré comme curarisant vrai, son action étant analogue à celle du curare. Au cours de nos recherches sur le sulfate de spartéine, nous avons remarqué que cette action curarisante est

précédée très souvent par une période de diminution de la chronaxie, ce qui correspond alors à une action nicotinique; or, une telle action n'a jamais été mise en évidence pour la spartéine. En effet, si l'on injecte la spartéine dans un sac lymphatique de la grenouille, on n'observe pas de période d'excitation, la paralysie flasque s'installant progressivement et rapidement, bien que l'on puisse noter parfois de petites contractions désordonnées de divers muscles. Cette paralysie ne semble pouvoir s'expliquer que s'il existe un hétérochronisme entre le nerf et le muscle dès le début de l'action. Or, nous avons constaté, tant sur le nerf en place que sur la préparation sciatique-gastrocnémien isolée, que la chronaxie du nerf s'élève dans la période durant laquelle la chronaxie du muscle diminue. La période d'excitation du muscle est surtout nette sur le gastrocnémien isolé où elle apparaît même aux fortes concentrations (1/100), tandis que sur le couturier isolé elle ne peut être mise en évidence qu'à partir de la concentration 1/100. Sa concentration limite active est pour les deux muscles de 1/2.000 environ. A cette dilution, la période de diminution de chronaxie est très sensible, mais la chronaxie ne s'élève ensuite que très lentement, et dépasse à peine sa valeur initiale pour une durée d'action de deux heures. L'existence de cette action biphasique de la spartéine sur le muscle strié, nous oblige donc à ranger ce corps dans le groupe des poisons que L. LAPICQUE a appelé les paracurares.

L'iodométhylate de spartéine a une action curarisante beaucoup plus importante que celle du sulfate de spartéine. En effet, aux fortes concentrations, la chronaxie s'élève très rapidement à une très grande valeur, et la concentration limite active est supérieure à 1/10.000; à cette dilution, on note encore une action assez importante pour une durée de deux heures. Une action biphasique comme celle du sulfate de spartéine apparaît à partir de 1/3.000, mais elle n'est jamais

aussi marquée tant en intensité qu'en durée. La rhéobase est toujours peu touchée. On voit donc que l'iodométhylation augmente considérablement l'action curarisante de ce corps.

En résumé, le fondement physiologique de l'utilisation thérapeutique de la spartéine est le fait que le cœur, l'intestin, l'utérus, et de manière générale tous les organes, se contractant de façon autonome, sont déconnectés par cet alcaloïde de leur système nerveux, c'est-à-dire de leur lien avec les centres nerveux. De telle façon que les troubles de ces organes, qui sont d'origine centrale, sont supprimés rapidement par la spartéine de façon quasi-spécifique. Or, le sel proposé présente l'avantage considérable de tenir cette action séparante du système nerveux de sa nouvelle constitution chimique par transformation iodométhylée. Le sel en question constitue, en l'état actuel de nos connaissances, une substance réellement active contre tous les troubles cardiaques ou autres, liés à une influence centrale.

### Actions non cardiaques de l'iodométhylate de spartéine

Signalons très brièvement et plus accessoirement, bien que n'ayant pas expérimenté personnellement dans ce but :

— une action curarisante à l'égard du système musculaire, par rupture sans doute de la fonction neuro-musculaire par déconnexion de la synapse;

— une action ocytocique, qu'il serait sans doute intéressant de comparer à celle du sulfate..

(*Presse Médicale,* n° 48, 16 août 1947, D. Savulescu, P. Sarbu, D. Iures.)

## V — TOXICITÉ
## DE L'IODOMETHYLATE DE SPARTEINE

L'utilisation thérapeutique d'un médicament ne peut être définie rigoureusement qu'après la connaissance de sa dose toxique; c'est ce point que nous nous sommes attachés à connaître au cours de nos expériences.

Expériences sur cobayes de 450 à 660 gr.

Injections intrapéritonéales :

1 $cm^3$ eau = 50 mg. d'iodométhylate de spartéine

| Dose injectée | Survivants après 24 heures | Morts après 24 heures | Mortalité % |
|---|---|---|---|
| 50 mg. par kg. .. | 4 | 0 | 0 % |
| 75 mg. par kg. .. | 4 | 0 | 0 % |
| 100 mg. par kg. .. | 1 | 3 | 75 % |
| 125 mg. par kg. .. | 0 | 4 | 100 % |

Les expériences nous conduisent à admettre les conclusions suivantes :

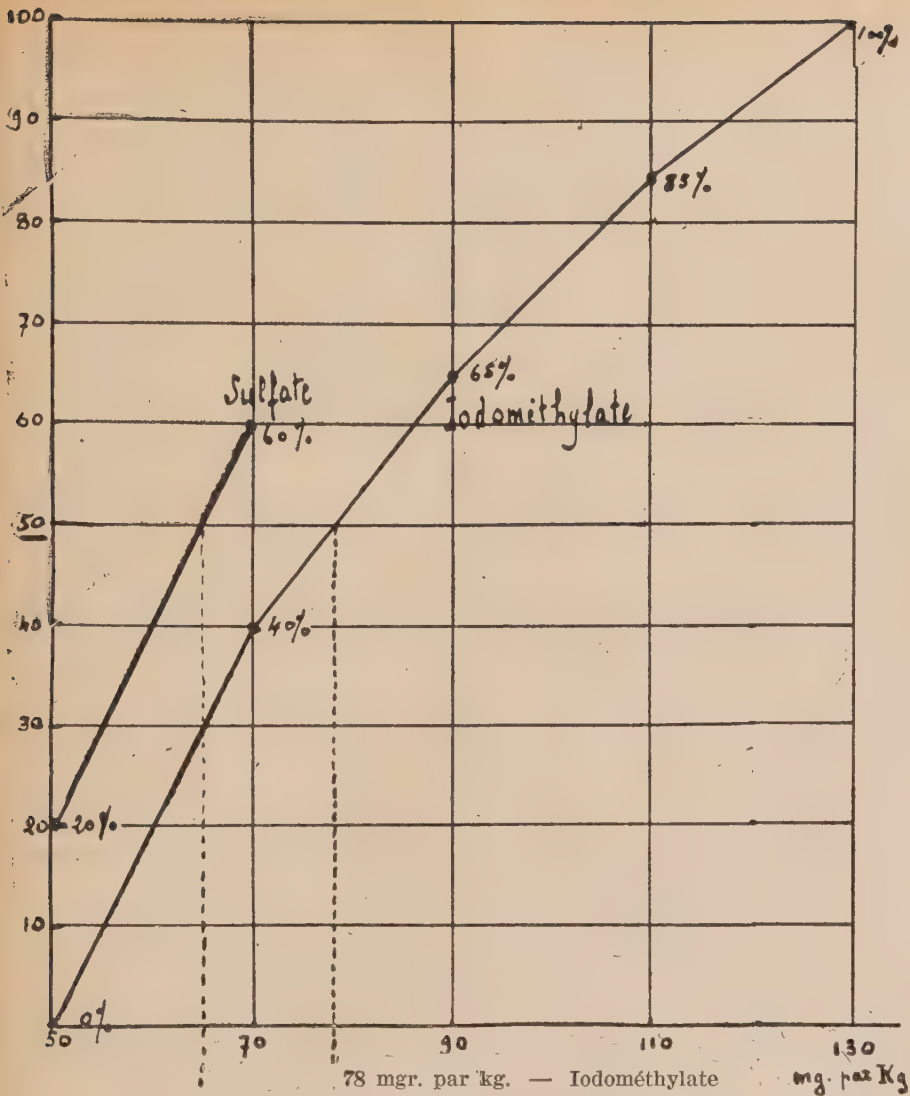
1°. — Bien que l'iodométhylate renferme proportionnellement plus de base que le sulfate (62 % au lieu de 55 %), sa toxicité « 50 % » est de 31,4 % inférieure à celle du sulfate.

2°. — La dose mortelle 50 % est en effet de 91 mg. 75 pour l'iodométhylate, de 63 mg. seulement pour le sulfate (R. HAMET, *C. R. Société de Biologie*, t. 131, 1939, p. 895).

3°. — On notera qu'à la dose de 50 mg. par kilo, le sulfate de spartéine tue déjà 5 % des animaux intoxiqués, et qu'à celle de 75 mg. il en tue 80 %. Au contraire, à ces deux doses, (50 et 75 mg.), l'iodométhylate de spartéine ne tue aucun des animaux intoxiqués.

Ainsi, la marge de sécurité de ce produit nous semble supérieure à celle du sulfate, puisqu'il est moins toxique que celui-ci pour une dose efficace plus grande.

*N. B.* — Il est bien évident que le nombre restreint d'animaux d'expériences ne nous permet pas de définir d'une manière absolument rigoureuse la toxicité de la méthylspartéine, mais la responsabilité en incombe aux circonstances très particulières des années 1944-1945. Mais nous pouvons tirer cependant de ces expériences un certain ordre de grandeur de cette toxicité.




78 mgr. par kg. — Iodométhylate

65 mgr. par kg. — Sulfate

Expérience sur le Cobaye de 250 à 490 grammes (3-4-5 mai 1947).

1 cc. : { 25 mg. par kg. / 35 mg. par kg. / 45 mg. par kg. / 55 mg. par kg. / 65 mg. par kg. } Iodométhylate de Spartéine

1 cc. : { 25 mg. par kg. / 35 mg. par kg. } Sulfate de Spartéine

Chaque lot de 20 Cobayes reçoit 0 cc., 02 de solution par 10 gr. d'animal.

La dose léthale 50 % est de :

*65* mg. par kg. pour le Sulfate de Spartéine

*78* mg. par kg. pour l'Iodométhylate de Spartéine .

Raymond Hamet (*C. R. Soc. Biol.*, t. 131, 1939, p. 895), avait trouvé *63* mg. pour le Sulfate de Spartéine.

Un essai antérieur sur des groupes de 4 cobayes avait donné *91 mg. 75* pour l'Iodométhylate de Spartéine.

## VI — APPLICATIONS CLINIQUES DE L'IODOMETHYLATE DE SPARTEINE

Après avoir envisagé les principales propriétés physiologiques de l'iodométhylate, nous allons rapporter quelques observations cliniques de malades, et juger objectivement ensuite des effets de ce sel.

### OBSERVATION I

Il s'agit d'une femme, Mme L.., âgée de quarante-six ans, ouvrière couturière, qui vient consulter pour la première fois le 6 juillet pour des palpitations violentes qui l'ont effrayée.

L'interrogatoire ne révèle pas d'antécédents pathologiques bien particuliers ; rougeole dans son enfance, pas de R. A. A., ni syphilis, ni scarlatine, ni diphtérie. Mariée à vingt-quatre ans ; un enfant bien portant.

L'histoire de sa maladie est assez démonstrative : elle déclare avoir ressenti depuis environ trois semaines, principalement la nuit vers 11 heures-minuit, et par crises durant quelques minutes, des palpitations ; elles sont plus rares dans la journée. La malade ressent les battements de son cœur sous forme de chocs sourds et souvent douloureux, s'accompagnant d'un sentiment d'angoisse ; le fait de percevoir ces battements cardiaques, surtout la nuit, ont assez effrayé la malade. Elle accuse, en outre, un peu d'endolorissement précordial et une dyspnée qui reste malgré tout modérée ; des sueurs apparaissent souvent au moment des crises et peuvent persister ensuite. Ainsi l'accent est mis surtout sur les phénomènes subjectifs plus que sur les phénomènes fonctionnels.

Ajoutons que la malade dit ne plus être réglée régulièrement depuis huit à neuf mois (trois fois ses règles dans cet intervalle), qu'elle ressent des bouffées de chaleur, des vertiges, et qu'elle est assez irritable. L'incidence des troubles post-ménopausiques sur un état cardiopathologique possible ne peut faire de doute. On examine d'abord l'appareil cardio-vasculaire : on note ainsi à la palpation un choc apexien légèrement marqué ; à l'auscultation, les bruits ont une vibrance particulière, mais on ne décèle d'anomalies auscultatoires ni à la pointe ni à la base, ni souffle, ni roulement. En outre, pas de signes objectifs d'insuffisance cardiaque.

T. A. 17-10. Pouls bien frappé, rythme régulier à 84. A la radioscopie : cœur et aorte normaux. Electrocardiogramme normal.

L'examen des autres appareils ne révèle rien d'anormal, hormis de légères varicosités à la jambe gauche.

Le diagnostic de palpitations ne fait pas de doute ; celui d'extra-systoles ne peut être retenu, le rythme est régulier tant au pouls radial qu'à l'électrocardiogramme. Quant à l'étiologie, il semble que la ménopause survenant chez cette femme et entraînant quelques troubles d'hypertension légère, des bouffées de chaleur, puisse en être tenue responsable. Le traitement à instituer s'attachera donc à un double but :

— lutter contre les troubles ménopausiques,

— combattre également et simultanément les troubles cardiaques.

1) — *Traitement général :*

— pendant dix jours, bromure de méthylacétylcholine : quatre comprimés par jour avant les repas ;

— les dix jours suivants, extraits ovariens : 0 gr. 10 trois fois par jour, en cachets ;

— les dix derniers jours du mois, repos.

2) — *Traitement cardiaque : iodométhylate de spartéine :*

— faire des injections intraveineuses poussées lentement (30 à 45") :

— faire une ampoule par jour pendant cinq jours, attendre trois jours ;

— puis en sous-cutanées : une ampoule tous les deux jours, faire dix ampoules en tout,

donc traitement échelonné sur un mois.

Faire deux séries en tout, et revenir consulter.

Le 10 *septembre*, la malade revient consulter. Elle dit aller beaucoup mieux, et ne plus ressentir que rarement les palpitations qui la réveillaient la nuit. Dès les premières injections I. V., l'amélioration a été manifeste ; en outre, les troubles post-ménopausiques ont diminué : il existe encore parfois des bouffées de chaleur, mais la malade est moins irritable, moins impressionnable ; sa T. A. a baissé : 15-9. Le traitement spartéiné est arrêté, seul est continué pendant un mois encore le traitement général.

## OBSERVATION II

Il s'agit d'un jeune homme de seize ans, amené le 13 septembre par sa mère, parce que lors d'une visite systématique, le médecin inspecteur scolaire a, dit-on, découvert un souffle.

Nous sommes en présence d'un sujet de morphologie constitutionnelle bien développé, à psychisme vif et éveillé. Il pratique le sport et ressent parfois une dyspnée d'effort au cours de matches de rugby, éprouvant de la difficulté à reprendre sa respiration après une course de 50 mètres. Il accuse assez souvent de la frilosité ou au contraire des sueurs.

L'étude de ses antécédents ne révèle pas de maladies susceptibles de retentir particulièrement sur l'appareil cardio-vasculaire ; en particulier pas de R. A. A. ; rien de particulier à part une coqueluche et des bronchites grippales saisonnières.

A l'examen de l'appareil cardio-vasculaire : T. A. : 13-8.

— pouls à 103-105.

— A l'auscultation : cœur rapide à contractions énergiques, souffle systolique de la pointe, sans irradiations ; il persiste dans le décubitus latéral gauche, mais est moins fort

en station verticale; il persiste également en expiration forcée et en apnée.

Il semble bien s'agir d'un souffle extracardiaque puisque d'une part les antécédents du malade ne révèlent pas d'épisodes rhumatismaux, et qu'aucun des caractères stéthacoustiques du souffle ne permet de lui donner une origine organique.

— radioscopie et électrocardiogramme absolument normaux.

Ainsi la nature fonctionnelle extracardiaque du souffle systolique apexien semble bien affirmée.

Rien à signaler au cours de l'examen des autres appareils, pas de signes objectifs d'insuffisance cardiaque.

Rassemblant les divers éléments fournis par l'interrogatoire et l'examen cardiovasculaire, il semble que l'on puisse porter le diagnostic de cœur irritable, dont le pronostic est loin d'être sombre. On conseille au sujet de continuer à mener une vie normale, en particulier la vie scolaire et même sportive; mais si la dyspnée d'effort actuellement légère devient trop manifeste, nous lui conseillons de cesser toute pratique sportive.

Le traitement est institué par iodométhylate de spartéïne :

— faire en injections intraveineuses 1 ampoule poussée lentement tous les deux jours; faire 10 ampoules.

— en injections S. C. faire 1 ampoule tous les trois jours, 10 ampoules en tout.

Nous revoyons le malade le 15 novembre : le souffle systolique apexien persiste toujours, mais le cœur bat à 80-82, ses bruits sont moins frappés. Le sujet, qui continue à pratiquer le rugby, se sent plus libre de ses efforts physiques.

Nous lui conseillons une série d'entretien de 10 injections S. C. à intervalles variables (deux à quatre mois) suivant les troubles qu'il pouvait présenter.

### OBSERVATION III

Mme P..., âgée de trente-huit ans, vient consulter pour la première fois le *12 juin*, se plaignant de vertiges survenant lors

des quelques efforts de la vie quotidienne et de palpitations, ce qui la force à restreindre ses occupations. En outre, elle a remarqué depuis quelques semaines un œdème des jambes assez tenace, n'ayant tendance à disparaître que lors des périodes de repos.

Mariée, sa fille de seize ans est en bonne santé. On relève dans ses antécédents, hormis quelques bronchites saisonnières grippales, une crise franche caractérisée de R. A. A., apparue à dix-neuf ans et qui a laissé à son décours un souffle cardiaque. A l'examen centré sur l'appareil cardiovasculaire, on note à l'auscultation :

— un souffle systolique localisé à la région apexienne, assez intense et rude ;

— un roulement diastolique ;

— ainsi qu'un dédoublement du second bruit.

Ce que l'on remarque en outre, est un rythme cardiaque dont la régularité est gravement perturbée, le rythme à trois temps est d'apparition irrégulière, sa fréquence éminemment variable. Le pouls radial est accéléré à 90-94, et on perçoit très facilement la tachyarythmie.

La malade présente en outre, une hépatomégalie douloureuse, le foie, débordant les fausses-côtes de trois travers de doigts, est sensible à la pression ainsi d'ailleurs qu'un œdème de chevilles, que la malade avait signalé d'elle-même. L'auscultation des champs pulmonaires droit et gauche met en évidence aux deux bases, des râles sous-crépitants fins, signe de stase pulmonaire encore extériorisée par une toux sèche quinteuse tenace.

L'examen radioscopique cardiaque révèle un très gros cœur, avec allongement considérable de l'arc moyen, accroissement important de tous les diamètres cardiaques.

A l'électrocardiogramme : tachyarythmie manifeste lente, tracé de bas voltage.

Devant les divers renseignements fournis par les antécédents, l'examen clinique et les examens paracliniques (scopie et électrocardiogramme) on est en droit de poser le diagnostic de maladie mitrale avec signe de défaillance cardiaque et arythmie complète

lente. La lésion en elle-même et les troubles qui l'accompagnent font d'emblée porter un pronostic assez réservé. Aussi, un traitement très strict doit-il être envisagé.

— On a recours au soluté à 1/1.000 de Digitalis Purpurea, dont on donne XX gouttes le premier jour,

X gouttes les quatre jours suivants,

arrêter pendant dix jours, puis recommencer une nouvelle cure identique à la première.

— régime de restriction liquidéenne : admettre au plus 1.300 à 1.400 cm3 par jour;

— ingestion de boissons diurétiques telles que : eau lactosée, jus de fruits (de raisin en particulier).

Le *16 juillet*, la malade revient consulter. Elle avoue ressentir un mieux-être : sa toux est moins fréquente et ses œdèmes ont diminué d'étendue; cependant, on peut toujours les mettre en évidence au niveau des malléoles tibiale et péronière, ainsi que jusqu'à mi-jambe en particulier à la crête tibiale.

A l'examen du cœur, l'auscultation ne montre pas de changement, rythme toujours aussi irrégulier, les anomalies auscultatoires liées à l'existence de la lésion initiale sont inchangées.

Au lieu de la Digitalis Purpurea, nous envisageons d'employer la Digitalis lanata, nous pensons que la présence du lanata glucoside C ou digilanide C, qu'on ne retrouve pas dans les produits d'hydrolyse de Digitalis purpurea, va apporter une modification qualitative de la thérapeutique : en effet, s'il exerce quantitativement les mêmes effets que la digitaline, cliniquement il se montre supérieur à celle-ci par la rapidité, l'intensité et la durée des effets produits.

Nous prescrivons :

| | | |
|---|---|---|
| théobromine | 0,50 g. | pour un cachet n° 10 |
| Phosphate de Na | 0,10 g. | |

Trois cachets par jour pendant trois jours, puis repos d'une semaine.

Les mêmes jours Digilanide : XXX gouttes trois fois par jour pendant trois jours. Arrêter dix jours, puis nouvelle cure.

Le *17 août*, la malade entre à l'hôpital, car elle déclare n'avoir pu supporter la digitale qui lui donnait des nausées, et d'elle-même elle a arrêté le traitement, ne l'ayant suivi que trois jours.

Nous réexaminons la malade à son entrée dans le service. Elle accuse des vertiges passagers et peu fréquents, des palpitations, mais surtout une toux sèche quinteuse tenace et de l'œdème des chevilles et des jambes.

A l'auscultation du cœur, nous retrouvons toujours les signes caractéristiques : maladie mitrale et arythmie complète. T. A. : 15-9. Des signes de défaillance périphérique :

— foie débordant les fausses-côtes de trois travers de doigts ;

— œdème des chevilles et des jambes ;

— quelques râles aux bases pulmonaires.

Nous fouillons plus avant les recherches par des examens paracliniques :

en radioscopie : gros cœur débordant le bord droit du sternum, gros ventricule gauche ;

électrocardiogramme : arythmie complète, tracé de bas voltage.

urée sanguine : 0,40 gr.

B. W. albuminurie : 2 gr. ‰

formule sanguine :

leucocytes 10.800

hématies 4.020.000

La température est aux environs de 38°.

On institue un traitement visant plusieurs points :

— régime de restriction liquidéenne sans sel (contre l'albuminurie) ;

— on lutte contre les épanchements par les diurétiques (théobromine), une ponction pleurale tentée est restée blanche ;

— traitement salicylé, à cause de la température et de la leucocytose, pouvant faire penser à une reprise du processus endocarditique ;

— surtout traitement tonicardiaque. En raison des troubles consécutifs à l'absorption de digitaline et de l'efficacité toute

modérée de celle-ci, nous commençons le traitement par l'administration de l'Ouabaïne I. V. :

faire 1/4 mgr. par jour, pendant trois jours ;

puis terminer par 1/2 mgr. pendant deux jours ;

arrêter deux jours, ce qui fait en tout un septénaire.

La semaine suivante, on a recours au traitement digitalique par doses fractionnées : XX gouttes les deux premiers jours,

X gouttes les deux jours suivants.

*Evolution :* La température, après s'être maintenue aux environs de 38° pendant une semaine, redescend à 37°.

Le 2 octobre, on constate une amélioration des œdèmes, une diminution de l'hépatomégalie, toujours quelques râles aux bases, l'albumine baisse et tombe à 0,50 ‰. A la radio, nette diminution du volume cardiaque.

On fait alors une deuxième cure de digitale à raison de :

10 gouttes les deux premiers jours

5 gouttes les deux jours suivants.

La semaine suivante, on a recours à l'iodométhylate de spartéïne :

1 ampoule I. V. par jour, faire 10 ampoules.

Le *28 octobre*, nous revoyons la malade ; elle se sent beaucoup mieux et demande à quitter l'hôpital. Disparition presque complète des œdèmes, le foie reste un peu gros.

Au point de vue arythmique, bien que la maladie soit toujours nette le rythme est plus perceptible, mieux frappé, moins rapide (pouls à 80-84).

La relative influence du produit iodé sur la maladie nous semble tenir aux points suivants :

— il y a une certaine opposition entre la pathogénie de l'arythmie complète et l'action pharmacodynamique de l'iodométhylate, puisque ce dernier vise surtout à déconnecter le cœur de ses influences perturbatrices extérieures.

— l'arythmie complète est ici un des éléments du tableau d'asystolie, elle-même sous la dépendance d'une lésion mitrale définitivement fixée ; donc l'incidence thérapeutique ne peut qu'être limitée dans ses effets.

— il s'agit d'un cas grave de lésion mitrale, et peut-être en s'adressant à des arythmies d'étiologies différentes telles que infectieuses (syphilis par exemple) ou dysthyroïdiennes (hypo- ou hyperthyroïdie) observerait-on une amélioration plus manifeste.

— enfin il nous semble qu'il ne peut s'agir là que d'un traitement symptomatique, qui ne peut modifier le substratum anatomo-pathologique de la lésion en cause.

OBSERVATION IV

C'est un homme de quarante-sept ans, qui vient consulter pour aérophagie. Il passait un examen de contrôle radiographique, quand au cours de la scopie, le radiologue découvrit une volumineuse bulle d'air gastrique. Le malade avoue alors présenter des pesanteurs et tiraillements gastriques surtout après les repas, en même temps que des régurgitations aériques prononcées, parfois même aéro-liquidéennes. Il accuse en outre de la fatigue, ainsi qu'une certaine dyspnée d'effort.

Au cours de l'examen général, l'auscultation du cœur ne décèle rien d'anormal, excepté un rythme lent à 55-58 pulsations par minute ; en outre au pouls radial l'onde systolique n'est pas franche. Après élimination des autres causes possibles, nous pensons à une bradycardie réflexe par hypervagotonie due à l'aérophagie. Décourt et Bascouret ont déjà signalé de tels cas. A l'examen radioscopique, silhouette cardiaque normale, mais l'expansion systolo-diastolique est peu ample et peu énergique. On traite l'aérophagie par des granules de :

génésérine 1 mgr.
génatropine 1/2 mgr.

Trois fois par jour, cela pendant dix jours.

On traite la bradycardie par l'iodométhylate de spartéïne.
faire en S. C. deux ampoules tous les deux jours ; 10 ampoules en tout.

Ensuite traitement de l'aérophagie, identique, pendant dix jours. Puis iodométhylate de spartéïne, 1 ampoule S. C. tous les trois jours, faire 10 ampoules.

Après deux mois, on constate une très manifeste amélioration, et de l'aérophagie et de la bradycardie, qui n'existe plus pour ainsi dire.

## OBSERVATION V

Mme G..., cinquante ans, musicienne, vient consulter parce qu'elle se plaint de dyspnée d'effort et de fatigue générale. Nous relevons dans ses antécédents une crise de R. A. A. à l'âge de vingt ans; elle dut rester deux mois au lit, avec œdème de la face et des chevilles. Une lésion cardiaque a été constatée lors de la convalescence. A l'examen cardio-vasculaire : T. A. 16-9. L'auscultation révèle un souffle systolique de la pointe, ainsi qu'un roulement diastolique, et de fréquentes extrasystoles. Il n'y a pas de signes objectifs d'insuffisance cardiaque. Il s'agit d'une maladie mitrale accompagnée d'extrasystoles ventriculaires.

A la radioscopie : arc moyen allongé et saillant;
accroissement du diamètre de l'oreillette droite;
hiles flous et étalés;
en O. A. G. forte saillie de l'oreillette gauche.

A l'électrocardiogramme : nombreuses extrasystoles ventriculaires, réalisant par périodes de 8 à 12 révolutions un rythme couplé (bigéminé), séparées par des intervalles de rythme normal.

Le traitement est institué à l'aide de l'iodométhylate de spartéïne. Faire une injection I. V. tous les jours, 5 ampoules, puis une ampoule I. V. tous les deux jours, 5 ampoules.

Attendre ensuite dix jours et revenir consulter.

Le 21 novembre, la malade revient consulter. La dyspnée d'effort a diminué, mais elle accuse de la fatigue, des malaises. Avouons que la malade présente un mode de vie très fatigant, travaillant dans des orchestres la nuit, et devant tenir son ménage dans la journée.

Les signes auscultatoires ne se sont pas modifiés : souffle systolique apexien, et roulement diastolique. T. A. 16,5-9. Pas de signes objectifs d'insuffisance cardiaque.

On note quelques extrasystoles ventriculaires de temps en temps, mais leur nombre est manifestement réduit par rapport à la première consultation, les intervalles de rythme normal étant plus longs et plus fréquents.

Nous conseillons à la malade un mode de vie plus en rapport avec son état cardiaque et une deuxième série d'iodométhylate :

faire 10 ampoules S. C. — 1 ampoule tous les deux jours.

## VII — INDICATIONS DE L'IODOMETHYLATE DE SPARTEINE

Ayant ainsi envisagé un certain nombre d'arythmies parmi les plus fréquentes, et tiré les déductions qui s'imposaient, nous pensons que l'iodométhylate de spartéine présente deux sortes d'indications : les unes majeures, les autres mineures.

### A. — Indications majeures :

Citons :

1°. — Les *palpitations* pour lesquelles le résultat est manifestement heureux. Selon leur étiologie, l'amélioration sera plus ou moins spectaculaire :

- — en cas de lésions cardiaques, les palpitations, n'étant qu'un des éléments du syndrome, céderont au traitement cardiaque associé à l'iodométhylate;
- — au contraire, l'indication est formelle s'il s'agit de sujets impressionnables (enfants, femmes, convalescents) ;
- — surtout s'il s'agit d'une étiologie non cardiaque : infections, intoxications (thé, café, tabac, alcool), dysfonctionnements endocriniens, périodes extrêmes de la vie génitale de la femme (puberté, ménopause).

2°. — Les *troubles fonctionnels cardiaques* sans substratum organique : cœur éréthique, cœur irritable.

3°. — Les *bradycardies sinusales :*

*a*) soit symptomatiques par excitation du vague

— toxiques : digitale, ésérine, ictères surtout néoplasiques, rétention de sels biliaires, urémie;

— infectieuses : oreillons, Bouillaud, diphtérie, appendicite;

— nerveuses : hypertension intracrânienne, affections bulbaires ou médullaires;

— syndromes gastro-intestinaux;

*b*) soit constitutionnelles, chez des sujets hypervagotoniques..

4°. — Les *tachycardies sinusales :*

*a*) soit symptomatiques

— causes physiologiques : digestion, travail musculaire, émotions, sujets convalescents, adolescents, sympathicotoniques;

— causes pathologiques

| | |
|---|---|
| excitants du sympathique | pyrexies (Bouillaud, tuberculose), |
| | syndromes douloureux abdominaux (appendicite, péritonite), |
| | toxiques, |
| | dysfonctionnements endocriniens (Basedow, insuffisance ovarienne, insuffisance surrénale), |
| paralysants du système inhibiteur | compressions du X (ganglions, tumeurs, médiastinite), |
| | traumatismes et atteintes bulbaires; |

*b*) soit constitutionnelle : névrose tachycardique.

5°. — Les *déséquilibres vago-sympathiques,* où l'équilibre, la synergie fonctionnelle des deux systèmes est perturbée au profit de l'un d'eux.

6°. — *Enfin les extrasystoles extracardiaques :*

*a*) soit constitutionnelles, chez les sujets à système nerveux autonome particulièrement excitable;

*b*) soit symptomatique :

— extrasystoles réflexes d'origine digestive;
— pyrexies : typhoïde R. A. A., diphtérie;
— toxiques : tabac;
— médicamenteuses : salicylate de soude, digitale;
— endocriniennes.

B. — Indications mineures :

Il en est ainsi chaque fois que le trouble rythmique est sous la dépendance d'une lésion cardiaque purement organique définitivement fixée, et lorsque la fonction chromotrope est perturbée dans son circuit intracardiaque. C'est notamment le cas des :

1) *extrasystoles d'origine cardiaque* : mitraux, asystoliques, hypertendus, coronariens;

2) *arythmies complètes* liées à des affectitons cardiovasculaires définies, telles que : péricardites, endocardites, lésions orificielles ou myocardiques, mais au premier rang se place l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique.

Ces deux sortes d'arythmies sont liées à une hyperexcitabilité spéciale du myocarde avec difficulté de circulation du stimulus. Or, l'action pharmacologique de l'iodométhylate ne ralentit pas, ne peut ralentir d'aussi heureuse façon que s'il s'agissait d'un trouble de conduction extracardiaque. Cependant, le sel proposé peut apporter une amélioration symptomatique et fonctionnelle, et divers auteurs avaient déjà auparavant employé des bases quaternaires dans ce but. D'autre part, il nous semble pouvoir être avantageux d'utiliser la spartéine :

— quand il s'agit d'une arythmie complète extra-cardiaque, telle qu'elle peut se présenter au cours d'une infection aiguë, d'une intoxication endogène ou exogène, de troubles viscéraux agissant par excitation réflexe, et surtout du goitre toxique et de la maladie de Basedow;

— dans les périodes intercalaires des cures digitaliques et quinidiniques.

## VIII — **POSOLOGIE ET VOIES D'ADMINISTRATION**

Nous pensons qu'il est préférable d'employer la voie intraveineuse lorsqu'on recherche la rapidité d'action; dans ce cas, en effet, nous avons toujours constaté un début d'efficacité dans les vingt-quatre heures qui suivent l'injection, et même avant. Le temps de latence est ainsi réduit.

Mais lorsqu'il s'agit d'un traitement de longue haleine ou d'entretien, la voie sous-cutanée est plus facile.

Ainsi : traitement d'attaque par voie intraveineuse où le produit est très vite versé dans le torrent circulatoire. Sinon mieux vaut recourir à la voie sous-cutanée, d'autant que l'on a affaire parfois à des sujets émotionnables ou pusillanimes, et que quelques incidents peuvent surgir.

Nous dissolvons 20 mg. d'iodométhylate de spartéine cristallisé dans 1 $cm^3$ de chlorure de sodium officinal; nous employons des ampoules contenant 2 $cm^3$ d'une telle solution. La dose courante est d'une à deux ampoules par jour. Il nous paraît superflu de dépasser 6 $cm^3$, soit trois ampoules. Mieux vaut précipiter le rythme des injections, de façon à réaliser une perfusion, que d'injecter une assez grosse dose à intervalles plus espacés.

### Incidents au cours de l'injection

C'est un traitement ambulatoire absolument bénin.

Citons simplement quelques bourdonnements d'oreilles ou vertiges passagers, surtout apparents chez les sujets émotifs et pusillanimes. Mais on n'observe jamais d'accidents importants tels qu'ils peuvent être rencontrés au cours de véritables chocs; répétons-le, les seuls incidents parfois observables sont ceux qui surviennent habituellement chez des sujets nerveux instables au cours de toute infection intraveineuse.

L'injection strictement sous-cutanée peut déterminer une légère sensation de cuisson au niveau du point de piqûre, mais on ne l'observe plus en cas d'injection intramusculaire faite profondément.

# CONCLUSION

Notre arsenal thérapeutique dans le domaine des régulateurs cardiaques vient ainsi de s'enrichir d'un nouveau corps : l'iodométhylate de spartéine.

L'action curarisante de la spartéine est connue depuis longtemps, ainsi que ses heureux effets sur la conduction. Mais ce n'est qu'avec les recherches et travaux de Ch. Moureu et A. Valeur que la composition chimique exacte de ce nouveau sel de spartéine a été définie; puis divers auteurs, en particulier Sévin et J. Delourme-Houdé ont montré que la transformation en bases ammonium quaternaires, c'est-à-dire l'iodométhylation, concouraient à renforcer l'action curarisante de la spartéine. Arrivé à ce stade de composition chimique, le nouveau sel se révélait en outre moins toxique que le sulfate correspondant, bien que renfermant proportionnellement davantage de spartéine-base. La marge thérapeutique de sécurité se trouvait donc augmentée d'autant. Ainsi, en l'état actuel de nos connaissances, l'iodométhylate devait donc constituer un remarquable produit, capable de soustraire le cœur à des inffuences perturbatrices extrinsèques, grâce à ses propriétés curarisantes.

Les quelques cas pathologiques que nous avons envisagés vous ont montré le bien-fondé de nos théories. Certes, il s'agit d'une lésion cardiaque grave, telle que lésion mitrale accompagnée d'un tableau d'asystolie importante, et d'arythmie complète, nous n'avons pas la

prétention d'arriver à modifier très sensiblement un état pathologique aussi grave, pour lequel l'i'odométhylate n'a pas d'effets spécifiques. Mais même dans ce cas-limite on constate cependant une amélioration fonctionnelle et subjective.

Mais nous avons obtenu des améliorations très remarquables dans tous les dysfonctionnements rythmiques extracardiaques pour lesquels l'emploi de ce sel nous paraît particulièrement recommandé, étant donné que l'on peut toujours, chaque fois que la chose est possible, l'associer au traitement étiologique quand faire se peut. On peut obtenir, dans ces conditions, des cures parfois spectaculaires.

---

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de thèse :
RICHET

Vu et Permis d'Imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

# BIBLIOGRAPHIE


DORVAULT. — (*Officine*, p. 1598, 99.)

BAMBERGER. — Uber die Iodalkylate des Sparteine Lieb. (*Ann. der Chemie*, 1886, *235*, 368.)

STOLTZ et PAWLICKI. — (*Arch. Pharm.*, 1904, *242*, 513-520.)

MOUREU (Ch.) et VALEUR (A.). — (*Bul. Soc. Chimie France*, 1905, *33*, 1237.)

RICHAUD et HAZARD. — Thérapeutique et Pharmacologie.

SEVIN (A.-G.). — Renforcement de l'action curarisante de la novocaïne et de la spartéïne par iodométhylation. (*Thèse de Doctorat en Médecine*, Paris 1944.)

LAHAM (J.). — (*Inter-Exter*, juillet 1947.)

DELOURME-HOUDÉ (J.). — (*C. R. Ac. Sciences*, 13 novembre 1944 et 5 mars 1945.)

IMPRIMERIE
R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS (XIVe)